

## ⑪ 公開特許公報 (A) 平3-77869

⑤ Int.Cl.<sup>5</sup>C 07 D 213/82  
A 61 K 31/44  
C 07 D 233/56  
401/14

識別記号

ADU

庁内整理番号

8314-4C  
7252-4C  
8412-4C  
7451-4C

④公開 平成3年(1991)4月3日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全9頁)

④発明の名称 アルキレンビスアミド化合物

②特 願 平1-212733

②出 願 平1(1989)8月17日

⑦発 明 者 青 英 木	大分県中津市大字中殿545-6
⑦発 明 者 田 中 寛	福岡県築上郡吉富町大字直江345
⑦発 明 者 中 尾 達	大分県中津市大字東浜774の22番地
⑦発 明 者 山 上 圭 司	埼玉県入間市大字上藤沢407-14-103
⑦発 明 者 藤 井 明 啓	東京都清瀬市上清戸2丁目12-19
⑦出 願 人 吉 富 製 薬 株 式 会 社	大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
⑦代 理 人 弁理士 高宮城 勝	

## 明細書

## 1. 発明の名称

アルキレンビスアミド化合物

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式



により表わされるアルキレンビスアミド化合物またはその医薬上許容される酸付加塩。

式中、R¹, R², R³, R⁴はそれぞれ同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ホルミル基、

-COOR<sup>5</sup> (式中、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示す。) により表わ

される基、-N<sup>R⁶</sup> (式中、R⁶, R⁷は

それぞれ同一または異なって水素原子、低級アル

キル基またはアラルキル基を示すか、またはR⁸、R⁹は結合して隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。) により表わされる基また

は-C(=O)NR<sup>10</sup> (式中、R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>はそれ

ぞれ同一または異なって水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示すか、またはR<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>は結合して隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。) により表わされる基を、X, Yはそれぞれ同一または異なって-CH=CH-,

-N=CH-、酸素原子、硫黄原子またはN-R<sup>14</sup>

(式中、R<sup>14</sup>は水素原子または低級アルキル基を表わす。) により表わされる基を、Aは鎮中に酸素原子、硫黄原子またはN-R<sup>15</sup> (式中、R<sup>15</sup>は水素原子、低級アルキル基またはアシル基を表わす。) を少なくとも1個有していてもよく、また鎮上に置換基として低級アルキル基、フェニル基、アラルキル基、オキソ、オキシム (オキシムはアルコキシムを含む) またはアミンを有していても

よい炭素数が2~30のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表わす。ただし、X、Yがともに-N=CH-、かつAが炭素数2~12個のアルキレンであるときは、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>の少なくとも一つは水素以外の原子または基を示す。

### 3. 発明の詳細な説明

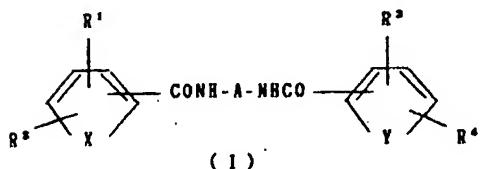
#### (産業上の利用分野)

本発明は新規かつ医薬、とりわけ制癌剤として有用なアルキレンビスアミド化合物またはその医薬上許容しうる酸付加塩に関する。

#### (従来の技術)

特開昭55-81861号公報には、抗炎症作用およびアラキドン酸誘発血栓症予防作用を有するビスニコチン酸アミド誘導体が、特開昭56-75474号明細書には抗血栓作用、抗動脈硬化作用、血管収縮抑制作用等を有する1,2-ビス(ニコチン酸アミド)プロパンが開示されている。

#### (発明が解決しようとする課題)



により表わされるアルキレンビスアミド化合物またはその医薬上許容されうる酸付加塩に関する。

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>はそれぞれ同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ホルミル基、

-COOR<sup>5</sup> (式中、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示す。) により表わ

される基、-N<sub>R</sub><sup>6</sup><sup>R</sup><sub>7</sub> (式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>はそれ

ぞれぞれ同一または異なって水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示すか、またはR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は結合して隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。) により表わされる基または

-CON<sub>R</sub><sup>8</sup><sup>R</sup><sub>9</sub> (式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>はそれ

近年、癌による死亡、とりわけ肺癌による死亡は著しい増加を示している。しかしながら、この肺癌患者の著しい増加にもかかわらず、既存の化学療法剤の中には肺癌、特に肺非小細胞癌に有効な薬物は殆どないのが現状である。したがって、肺癌、とりわけ肺非小細胞癌に有効な薬物の開発および副作用ならびに毒性を軽減するために肺癌に特異的である薬物の開発が望まれている。

#### (課題を解決するための手段)

そこで、本発明者等はこの観点にたって、鋭意研究を重ねてきた結果、新規なアルキレンビスアミド化合物が肺癌、特に肺小細胞癌だけでなく、既存制癌剤が効果を示さない肺非小細胞癌である大細胞癌、線癌等の肺癌にも特異的に有効であることを見い出し本発明を完成させた。

すなわち、本発明は一般式

-以下余白-

それ同一または異なって水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示すか、またはR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は結合して隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。) により表わされる基を、X、Yはそれぞれ同一または異なって-N=CH-、酸素原子、硫黄原子またはN-R<sup>10</sup> (式中、R<sup>10</sup>は水素原子または低級アルキル基を示す。) により表わされる基を、Aは鎮中に酸素原子、硫黄原子またはN-R<sup>11</sup> (式中、R<sup>11</sup>は水素原子、低級アルキル基またはアシル基を示す。) を少なくとも1個有していてもよく、また鎮上に置換基として低級アルキル基、フェニル基、アラルキル基、オキソ、オキシム (オキシムはアルコキシムを含む) またはアミンを有していてもよい炭素数が2~30個のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表わす。ただし、X、Yがともに-N=CH-、かつAが炭素数2~12個のアルキレンであるときは、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>の少なくとも一つは水素以外の原子または基

を示す。

本明細書において、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を、低級アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチルなどを、低級アルコキシ基とはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシなどを、 $-COOR'$ において $R'$ が低級アルキル基である低級アルコキシカルボニル基とはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニルなどを、アラルキル基とはベンジル、フェニルエチル、フェニルアロビルまたはベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基等で置換されたベンジル、フェニルエチル、フェニルアロビルなどを示す。隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基としては該窒素原子の他

に窒素、酸素、硫黄原子等のヘテロ原子を有していてもよい環状アミノ化合物があげられ、たとえばピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル等の5～7員環飽和環状アミノ化合物およびピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル等の5～6員環不飽和環状化合物が含まれる。該環状化合物は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、アラルキル基（前記と同義）、アシル基（アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、フェニル基（1～3個のハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシル基等によって置換されていてもよい）等があげられる。

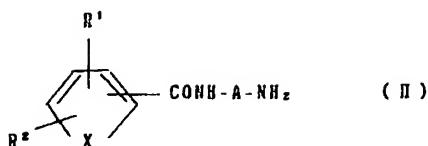
-以下余白-

炭素数2～30個のアルキレンとは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、デカメチレン、ドデカメチレン、テトラデカメチレン、ヘキサデカメチレン、オクタデカメチレン、エイコサメチレン、トリアコンタメチレンなどを、炭素数2～30個のアルケニレンとは、ビニレン、プロベニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ベンテニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘブテニレン、オクテニレン、デセニレン、オクタデセニレン、エイコセニレン、トリアコンテニレンなどを、炭素数2～30個のアルキニレンとはエチニレン、プロビニレン、ブチニレン、ベンチニレン、ヘキシニレン、ヘブチニレン、オクチニレン、デシニレン、オクタデシニレン、エイコシニレン、トリアコンチニレンなどを示す。これらアルキレン、エルケニレン、アルキニレンは鎮中に酸素原子、硫黄原子または $N-R''$ （式中、 $R''$ は水素原子、低級アルキル基または

アシル基（アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）を表わす。）を少なくとも1個、好ましくは1～3個有していてもよく、また、鎮上に置換基として低級アルキル基、フェニル基、アラルキル基、オキソ、オキシム（オキシムは、アルキル部が炭素数1～4個であるアルコキシム（メトキシム、エトキシム、プロポキシム、ブトキシムなど）を含む）またはアミンを有していてもよい。

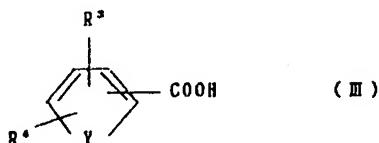
一般式（I）の化合物の許容されうる酸付加塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩およびマレイン酸塩、フマール酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられる。また、水和物も本発明に包含される。本発明の一般式（I）の化合物におけるシス体、トランス体の幾何異性体、また、不斉炭素に基づく光学異性体および立体異性体ならびにそれらの混合物はすべて本発明に包含されるものである。

本発明の一般式(I)の化合物は、一般式



(式中、各記号は前記と同様である。)

により表わされる化合物と一般式



(式中、各記号は前記と同様である。)

により表わされるカルボン酸化合物またはその反応性誘導体を反応させることにより製造することができる。

一般式(III)の化合物が遊離のカルボン酸である場合、反応はジシクロヘキシリカルボジイミド、四塩化チタン、ハロゲン化リン（三塩化リン、オ

トリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、またはこれらの任意の混合溶媒）中、脱酸剤（たとえばトリエチルアミン、ビリジン、N,N-ジメチルアニリン等の有機塩基や炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム等の無機塩基）の存在下に冷却下または室温あるいは加温下に数時間から数十時間で行なわれる。

一般式(III)の化合物の反応性誘導体として対称型酸無水物またはアルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合酸無水物、アルキルアリリン酸混合酸無水物等の混合酸無水物を用いる場合、反応は不活性溶媒（テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはこれらの任意の溶媒）中、トリエチルアミン、ビリジン、N-メチルモルホリソ、N,N-ジメチルアリリン等の三級塩基の存

キシ塩化リン、五塩化リン）、ジエチルクロロホスファイト、O-フェニレンクロロホスファイト、エチルジクロロホスファイト等の縮合剤の存在下に不活性溶媒（反応を妨げない限りいかなるものでもよく、たとえばジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランなど、またはこれらの任意の混合溶媒であり、適当に選択して用いることができる。）中、冷却下または室温あるいは加温下に数時間から数十時間で行なわれる。

一般式(III)の化合物の反応性誘導体として酸ハロゲン化物（酸塩化物、酸臭化物、酸ヨウ化物など）を用いる場合、反応は適当な溶媒（反応を妨げない限りいかなるものでもよく、たとえば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニ

在下、冷却下、室温または加温下に数時間から数十時間で行なわれる。

一般式(III)の化合物の反応性誘導体として酸イミダゾリド、酸ビロリジド、2,4-ジメチルビラゾリド等の活性アミドを用いる場合、反応は不活性溶媒（反応を妨げない限りいかなるものでもよく、たとえばメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール等のアルコール類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類またはこれらの任意の混合溶媒）中、

室温または加温下に数時間から数十時間で行なわれる。

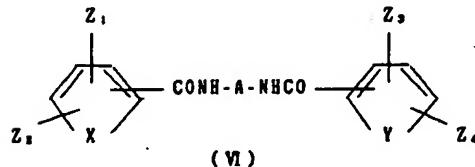
一般式(Ⅲ)の化合物の反応性誘導体がエステル(メチルエステル、エチルエステル、フェニルエステル、p-ニトロフェニルエステルなど)である場合、反応は不活性溶媒(反応を妨げない限りいかなるものでもよく、たとえばメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソブロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール等のアルコール類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、またはこれらの任

に替える以外は前記方法における反応条件と同一である。

一般式(Ⅰ)の化合物においてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>の一方および/またはR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>の一方または両方が

$\begin{array}{c} R^4 \\ \diagdown \\ -N < \\ \diagup \\ R^1 \end{array}$  で表わされる基を有する化合物は、

一般式



(式中、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>の一方および/またはZ<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>の一方はハロゲン原子を示す。Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>およびZ<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>においてハロゲン原子を示さないものはそれぞれR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>の一方およびR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>の一方において定義された置換基を示す。他の各記号は前記と同義である。)

により表わされる化合物と一般式

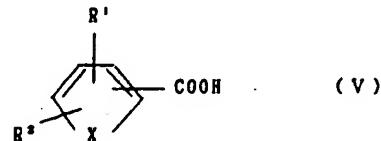
の混合溶媒)中、室温または加温下、望ましくは加熱還流下に数時間から数十時間で行なわれる。

一般式(Ⅰ)の化合物において、YがXと等しく、かつR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>がそれぞれR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>と同一の原子または基である化合物は、一般式



(式中、Aは前記と同義である。)

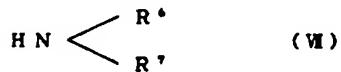
により表わされる化合物と、それに対して2倍モル量またはそれ以上の一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされるカルボン酸化合物またはその反応性誘導体を反応させることにより製造することができる。

反応条件としては、一般式(Ⅲ)の化合物を2倍モル量またはそれ以上の一般式(V)の化合物



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされる化合物とを反応させることにより製造することができる。

-以下余白-

反応は不活性溶媒（反応を妨げない限りいかなるものでもよく、たとえばメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソブロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール、第三級ブチルアルコール等のアルコール類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等およびそれらの任意の混合溶媒）中、脱酸剤（たとえばトリエチルアミン、ビリジン、N,N-ジメチルアニリン等の有機塩基や炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムなど）の存在下に行なわれる。反応温度、反応時間は特に限定される

ものでなく、通常0℃から溶媒の沸点温度で数時間から数十時間で行なわれる。

かくして得られた一般式(I)の化合物は再結晶法、クロマト法等の常法を単独または適宜組合せることにより、単離精製することができる。本発明化合物は不斉炭素を有するが、全ての光学異性体およびそれらの混合物は本発明範囲に包含されるものである。テセミ化合物は所望により、たとえば光学的に活性な酸（酒石酸、ジアセチル酒石酸、タルトラニル酸、ジベンゾイル酒石酸など）を作用させて分割することができる。光学活性原料化合物を用いて所望する立体配置を有する化合物を立体選択的に得ることもできる。また、クロマト法（カラムクロマト、液体クロマト）によっても分離、分取することができる。

本発明化合物は塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸またはマレイン酸、フマール酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸と常法にした

がって処理することにより、前記した医薬上許容される酸付加塩とすることができます。

#### 〔作用および発明の効果〕

本発明化合物は制癌作用、特に肺小細胞癌および既存制癌剤が効果を示さない肺非小細胞癌に対しすぐれた効果を示し、制癌剤として極めて有用である。

本発明化合物のこのような効果は、たとえば以下に示すような3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド(MTT)を用いた色素法((Cormichaelら: Cancer Res. 47, 936~942(1987), Masman: J. Immunol Methods 65, 55~63(1983))によりヒト培養腫瘍細胞に対する細胞毒性作用によって確かめることができる。

すなわち、ヒト培養腫瘍細胞 $10^4$ 個(PC-13肺大細胞癌、CCRF-CEM、T cell白血病など)および検体を $100\mu\text{L}$ の10%牛胎児血清(FCS)を含むRPMI 1640培地に懸濁し、96ウエルマイク

ロテストプレート(FALCON 3072)にて37℃、5%炭酸ガス下で72時間培養する。培養後、 $10\mu\text{L}$ のMTT( $5\text{mg}/\text{mL}$ )を各ウエルに添加し、さらに4時間37℃、5%炭酸ガス下で培養した後、 $10\mu\text{L}$ ずつ各ウエルに加えた。一晩放置後、マイクロプレートリーダーを用いて570 nmにおける吸光度を測定し、以下の式により抑制率(% cytotoxicity)を算出する。

$$\% \text{ cytotoxicity} = \left( 1 - \frac{\text{試験を添加したウエルの吸光度}}{\text{試験未添加ウエルの吸光度}} \right) \times 100$$

なお、各検体はジメチルスルホキシドに溶解の後、RPMI 1640培地にて希釈して用い、最終のジメチルスルホキシド濃度は0.25%以下となるよう調整する。

本発明化合物を制癌剤として使用する場合、好みしくは製薬上許容しうる担体、賦形剤、希釈剤等と混合して散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、

シロップ剤、坐剤、外用剤、注射剤、点滴用剤等の形態で患者に安全に投与されうる。投与量は経口投与の場合、通常成人一日当たり1~100mg程度であり、これらを1回または数回に分けて投与される。また、本発明化合物は他の制癌剤、免疫賦活剤またはその他の許容しうる薬剤等と併用することができる。

#### [実施例]

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

N-(8-アミノオクチル)ニコチン酸アミド1.7g、トリエチルアミン3.0gのクロロホルム70ml溶液へ攪拌、氷冷下に6-クロロニコチン酸クロライド1.8gを少しずつ加える。室温で30分間反応後、2時間加热還流する。冷後、反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、残査の結晶をエタノール-イソブロピルエーテルより再結晶すると、融点139

ロヘキシリカルボジイミド3.3gおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.2gを加え、室温で10時間反応させる。不溶物を滤去後、滤液に水を加えた後、分離する結晶を滤取し、アセトニトリルより再結晶すると、融点127~130℃のN,N'-オクタメチレンビス[(6-N,N-ジエチルカルバモイル)ニコチン酸アミド]2.7gが得られる。

#### 実施例4

N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-クロロニコチン酸アミド3.0g、イミダゾール5.0g、炭酸カリウム5.0gをジメチルホルムアミド40ml中に加え、100℃で25時間攪拌する。冷後、不溶物を滤去し、滤液を減圧下に濃縮する。残査に水を加え、分離する結晶を滤取し、シリカゲル(50g)のカラムクロマトに付し、クロロホルム-メタノール(100:5)より溶出する部分から得られた結晶をクロロホルム-メタノール-酢酸エチルの混合溶媒より再結晶すると、融点187~190℃の白色結晶のN-(8-ニコチノイルアミノオクチル)-6-(1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド1.0gが得られる。

~142℃の白色結晶のN-(8-ニコチノイルアミノオクチル)-6-クロロニコチン酸アミド2.0gが得られる。

#### 実施例2

N-(6-アミノヘキシル)ニコチン酸アミド・2臭化水素酸塩37.5gをクロロホルム400mlに加え、次いでトリエチルアミン40mlを加え1時間攪拌した後、氷冷下、4-ヨード安息香酸クロライド26.7gを少量ずつ加える。室温で1時間反応後、3時間還流する。冷後、水を加えて30分間攪拌後、不溶物を滤取し、エタノールより再結晶すると、融点200~204℃の白色結晶のN-(6-(4-ヨードニコチノイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド35.0gが得られる。

#### 実施例3

6-N,N-ジエチルカルバモイルニコチン酸3.0g、オクタメチレンジアミン1.0gをジメチルホルムアミド30mlに溶解し、氷冷下、ジシク

N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-(1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド1.8gが得られる。

#### 実施例5

N-(8-ニコチノイルアミノオクチル)-6-クロロニコチン酸アミド2.0g、イミダゾール1.75g、炭酸カリウム1.0gをジメチルホルムアミド30ml中に加え80℃で14時間攪拌後、100℃でさらに8時間反応させる。冷後、反応液を水にあけ、分離する結晶を滤取し水洗後、シリカゲル(100g)のカラムクロマトに付す。クロロホルム-メタノール(100:5)より溶出する部分から得られた結晶をクロロホルム-メタノール-酢酸エチルの混合溶媒より再結晶すると、融点187~190℃の白色結晶のN-(8-ニコチノイルアミノオクチル)-6-(1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド1.0gが得られる。

#### 実施例6

N-(6-(4-ヨードベンゾイルアミノ)ヘ

キシル) ニコチン酸アミド 4.0 g、イミダゾール 4.0 g、炭酸カリウム 3.0 g、銅粉 0.3 g、フッ化カリウム 0.3 g をジメチルホルムアミド 60 ml 中に加え、130 ℃で 18 時間加熱攪拌する。冷後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮する。残渣に水を加え、分離する結晶を濾取し、アセトニトリル-イソプロピルアルコールの混合溶媒より再結晶すると、融点 177～180 ℃の白色結晶の N-(6-(4-(1-イミダゾリル)ベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド 2.4 g が得られる。

前記実施例と同様な方法により、たとえば次の化合物が得られる。

- (7) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-アミノニコチン酸アミド、融点 197～200 ℃
- (8) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-ビペリジノニコチン酸アミド、融点 145～148 ℃

ノニコチン酸アミド)、融点 262～265 ℃(分解)  
(16) N, N'-ヘキサメチレンビス(6-ビペリジノニコチン酸アミド)、融点 224～227 ℃、2 塩酸塩の融点 266～270 ℃(分解)

(17) N, N'-ヘキサメチレンビス(6-(4-メチル-1-ビペラジニル)ニコチン酸アミド)、融点 235～237 ℃

(18) N, N'-ヘキサメチレンビス(6-(1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド)、融点 225～228 ℃、2 塩酸塩の融点 283～287 ℃(分解)

(19) N, N'-オクタメチレンビス(6-(1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド)、融点 218～220 ℃、2 塩酸塩の融点 278～282 ℃(分解)

(20) N, N'-デカメチレンビス(6-(1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド)、融点 206～209 ℃、2 塩酸塩・1 水和物の融点 240～243 ℃(分解)

(21) N, N'-オクタメチレンビス(6-(

- (9) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-エトキシカルボニルニコチン酸アミド、融点 134～137 ℃
- (10) N-(6-(2-メチル-1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド)、融点 180～183 ℃
- (11) N-(6-(4-メチル-1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド)、融点 187～190 ℃
- (12) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ニコチン酸アミド、融点 205～208 ℃
- (13) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-2-クロロ-6-メチルニコチン酸アミド、融点 114～117 ℃
- (14) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-2-(1-イミダゾリル)-6-メチルニコチン酸アミド、融点 123～127 ℃
- (15) N, N'-オクタメチレンビス(6-アミ

1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ニコチン酸アミド)、融点 284～287 ℃

(22) N-(6-(4-クロロベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点 158～161 ℃

(23) N-(6-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点 149～152 ℃

(24) N-(6-(4-(3-メチル-1-ビペラジリル)ベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点 174～177 ℃

(25) N-(6-(4-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点 197～200 ℃

(26) N-(6-(5-ヨード-2-メチルベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点 176～179 ℃

(27) N-(6-(5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチ

ン酸アミド、融点143～146℃  
 (28) N-(6-(2-テノイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点145～148℃  
 (29) N-(6-(4-ホルミルベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点142～145℃  
 (30) N,N'-オクタメチレンビス(4-(1-イミダゾリル)ベンズアミド)、融点195～198℃  
 (31) N,N'-オクタメチレンビス(5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンズアミド)、融点193～196℃  
 (32) N,N'-ヘキサメチレンビス(2-ビペリジノニコチン酸アミド)、融点104～107℃  
 (33) N,N'-ヘキサメチレンビス(6-ジエチルアミノニコチン酸アミド)、融点127～130℃  
 (34) N-(6-(2-クロロニコチノイルアミ

ノ)ヘキシル)-6-ジエチルアミノニコチン酸アミド、融点89～92℃  
 (35) N,N'-ヘキサメチレンビス(2-クロロニコチン酸アミド)、融点162～165℃

特許出願人 吉富製薬株式会社

代理人 弁理士 高宮城 勝

## 手続補正書(自発)

## 6. 振正の内容

明細書を次の通り振正する。

- (1) 第21頁11～12行の「Cormichaei」を「Carmichael」に、13行の「Masman」を「Mossman」に、17行の「CCRF-CEM、Tcell 白血病」を「CCRF-CEM T cell 白血病」にそれぞれ振正する。  
 (2) 第22頁6行の「10 μl」を「100 μl」に振正する。

以上

特許庁長官 吉田文毅 殿

平成1年9月25日

1. 事件の表示  
平成1年特許願第212733号2. 発明の名称  
アルキレンビスアミド化合物3. 振正をする者  
事件との関係 特許出願人  
住所 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号  
名称 吉富製薬株式会社  
(672) 代表者 合屋 正4. 代理人  
住所 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号  
吉富製薬株式会社内  
氏名 弁理士(6630)高宮城 勝5. 振正の対象  
明細の発明の詳細な説明の欄方 式 開  
審 査

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**